临床研究

坦索罗辛联合托特罗定治疗慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征

赖香茂[1],刘晓萍[2],曾健文[1],刘建家[1],曾少华[1]
广州医科大学附属第六医院//清远市人民医院[1]泌尿外科,[2]药学部,广东 清远 511518

摘要:目的 探讨坦索罗辛联合托特罗定治疗慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的临床疗效。**方法** 将我院符合研究标准的64例确诊为慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的患者随机分为对照组和观察组。对照组给予口服坦索罗辛(0.2 mg,1次/d)联合抗菌药物治疗,观察组在此基础上联合使用托特罗定(4 mg,1次/d)治疗。两组患者于药物治疗前及连续用药12周后进行慢性前列腺炎症状评分、视觉模拟评分,比较最大尿流率、平均尿流率及前列腺液中的白细胞数目,评估治疗效果,并在治疗期间评估患者的用药依从性情况。**结果** 经治疗后,观察组患者慢性前列腺炎症状总评分(16.34±4.31)、视觉模拟评分(4.22±1.70)、白细胞数目(7.16±3.35)、排尿症状评分(2.78±1.56)、QOL评分(5.44±2.23)以及用药依从性评分(0.84±0.85)均有下降。最大尿流率(19.47±4.69)、平均尿流率(11.91±3.85)显著升高,且各项指标均优于对照组(分别为24.16±4.95、6.34±1.62、14.78±4.64、5.78±2.09、8.41±2.67、1.22±0.67),差异具有统计学意义(P<0.05)。**结论** 坦索罗辛联合托特罗定治疗慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征能获得更好的疗效,值得临床重视。

关键词:坦索罗辛;托特罗定;慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征;临床观察

Evaluation of combination therapy with tamsulosin and tolterodine for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome

LAI Xiangmao[1], LIU Xiaoping[2], ZENG Jianwen[1], LIU Jianjia[1], ZENG Shaohua[1]
[1]Department of Urology, [2]Department of Pharmacy, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan 511518, China

Abstract: Objeetive To evaluate the effect of combination therapy of toherodine and tamsulosin in improving symptoms in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). **Methods** A total of 64 patients with CP/CPPS in our hospital were randomized into control group and observation group, with 32 cases in each group. The control group was treated with tamsulosin (2 mg, qd), while the observation group was treated with tamsulosin (2 mg, qd) combined with tolterodine (4 mg, qd). Chronic prostatitis symptom index (CPSI), Visual analogue scale (VAS), maximum flow rate (MFR), average flow rate (AFR), white blood cell (WBC) of ESP were compared before treatment and after 12 weeks. The patients' compliance in two groups' patients was investigated as well. **Results** After treatment, The observation group have decreased in NIH-CPSI (16.34±4.31), VAS (4.22±1.70), WBC (7.16±3.35), urinary symptom score (2.78±1.56), QOL (5.44±2.23) and Morisky (0.84±0.85). MFR (19.47±4.69)、AFR (11.91±3.85) were significantly increased, and the indexes were better than control group (24.16±4.95、6.34±1.62、14.78±4.64、5.78±2.09、8.41±2.67、1.22±0.67).The difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion** Combination therapy of toherodine and tamsulosin is better than tamsulosin hydrochloride alone in treatment of CP/CPPS.

Keyword: tamsulosin; tolterodine; chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome; evaluation

慢性前列腺炎(CP)是男科常见疾病,在男性人群的发病率约为35%~50%[1],而慢性细菌性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(CP/CPPS)的患病率约占CP患者总数的90%以上[2]。CP/CPPS的临床表现为尿频、尿急、夜间排尿次数增多等排尿期症状,并伴随生殖系统的慢性疼痛,严重影响患者的生活质量。目前,国内外诊治指南均推荐使用α受体拮抗剂治疗,但常常难以获得满意的疗效[1,3]。国内已有研究[4]观察到α受体拮抗剂联合M受体拮抗剂能明显改善下尿路症状,获得良好的临床疗效,但对患者主观疼痛症状、用药依从性的影响等暂无相关研究。本研究观察联合用药对CP/CPPS的临床疗效,分析患者主观疼痛症状的改善情况以及用药依从性的影响。

收稿日期:2017-01-22
作者简介:赖香茂,E-mail: laixiangmao@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

入选标准:①所有病例均经前列腺液培养、尿常规/尿培养等检查确诊为CP/CPPS,并符合美国国立卫生院前列腺炎分类中的CP/CPPS的诊断标准[5]。排除标准:①确诊为前列腺增生/前列腺癌;②膀胱出口梗阻/尿潴留;③神经源性膀胱功能障碍;④尿常规、尿培养提示非前列腺炎;⑤其他不能配合检查的患者。

收集我院门诊2016年1~12月符合以上标准的患者共64例，按随机对照方法分为对照组和观察组，每组32例。对照组年龄17~49岁，平均32.13±9.67岁，病程2.31±1.81年；观察组年龄18~49岁，平均32.78±10.62岁，病程2.44±1.64年，两组患者在年龄、病程等方面差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.2 治疗方法

所有入组患者在治疗开始前4周停止服用影响相关指标的药物。对照组患者给予口服盐酸坦索罗辛（0.2 mg，1次/d），观察组在此基础上加用酒石酸托特罗定（4 mg，1次/d），疗程为12周。

1.3 观察指标

两组患者治疗前后均行尿流动力学检查，记录最大尿流率及平均尿流率；行前列腺液常规检查，监测前列腺液中白细胞数目（WBC）变化；记录两组患者治疗前后慢性前列腺炎症指数评分（NIH-CPSI）、视觉模拟评分，用药依从性评分。

1.4 统计学处理

统计分析采用SPSS 19.0统计软件，计数资料采用χ^2检验，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用配对t检验，以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的排尿症状、QOL及NIH-CPSI评分比较

治疗12周后，观察组的排尿症状明显好转，QOL及NIH-CPSI总体评分均显著下降（$P<0.01$）；对照组的NIH-CPSI总体评分明显下降（$P<0.01$），但排尿症状及QOL评分均无统计学差异（$P>0.05$）。治疗后组间比较差异有统计学意义（$P<0.01$，表1）。

表1 两组患者治疗前后的疼痛症状、排尿症状及NIH-CPSI评分的比较

组别	排尿症状评分		QOL		NIH-CPSI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.81±2.10	2.78±1.56[a]	8.68±1.96	5.44±2.23[a]	32.03±4.50	16.34±4.31[a]
对照组	6.72±1.85	5.78±2.09	9.28±1.76	8.41±2.67	32.41±3.74	24.16±4.95[a]
t	0.195	-6.258	1.203	4.463	0.351	-7.416
P	0.846	0.000	0.238	0.000	0.728	0.000

[a]$P<0.01$ *vs* 治疗前.

2.2 两组患者治疗前后的最大尿流率、平均尿流率比较

治疗12周后，两组患者的最大尿流率、平均尿流率均有明显提高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；治疗后最大尿流率、平均尿流率组间比较差异具有统计学意义（$P<0.05$，表2）。

表2 两组患者治疗前后最大尿流率及平均尿流率的比较

组别	最大尿流率		平均尿流率	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	14.03±4.30	19.47±4.69[a]	8.47±3.61	11.91±3.85[a]
对照组	13.81±4.01	16.62±4.88[a]	8.34±3.33	10.56±3.65[b]
t	0.200	2.549	0.113	1.449
P	0.843	0.016	0.911	0.157

[a]$P<0.01$ *vs* 治疗前；[b]$P<0.05$ *vs* 治疗前.

2.3 两组患者治疗前后的视觉模拟评分、WBC及用药依从性评分评分比较

治疗12周后，观察组的视觉模拟评分、用药依从性评分评分以及ESP中的WBC数目均显著下降（$P<0.01$）；对照组的视觉模拟评分评分及ESP中的WBC数目明显下降（$P<0.01$），但用药依从性评分评分则无统计学差异（$P>0.05$）。治疗后组间比较差异有统计学意义（$P<0.05$，表3）。

3 讨论

CP/CPPS是泌尿外科常见但棘手的疾病之一，目前发病机制未明。有学者认为前列腺导管内尿液反流（IPUR）是引起CP/CPPS的主要原因[6-7]。目前治疗CP/CPPS的主要药物包括抗菌药物、α受体阻滞剂、非甾体类抗炎药等[8-10]。Ishigooka等[11]在大鼠模型的研究发现，P物质在CP/CPPS疼痛的发生、发展中起重要作用，坦索罗辛可改善大鼠前列腺炎模型组

表3 两组患者治疗前后的视觉模拟评分、WBC及用药依从性评分评分比较

组别	视觉模拟评分		WBC		用药依从性评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.28±1.89	4.22±1.70[a]	20.59±5.27	7.16±3.35[a]	1.78±1.04	0.84±0.85[a]
对照组	8.13±1.74	6.34±1.62[a]	20.13±5.87	14.78±4.64[a]	1.69±1.23	1.22±0.67
t	0.402	-4.836	0.325	7.802	0.294	2.104
P	0.691	0.000	0.747	0.000	0.771	0.044

[a]$P<0.01$ *vs* 治疗前.

P物质的免疫反应，减轻疼痛。国内多项研究[12-13]表明，α受体阻滞剂能显著增加进入模型大鼠前列腺组织中的左氧氟沙星药物浓度，显著改善CP/CPPS患者的临床症状。

Chen等[14]研究表明α受体阻滞剂治疗CP/CPPS取得良好疗效，而中药联合辅助治疗能抑制前列腺组织炎症介质的释放，缓解盆底痉挛，从而减轻疼痛症状[15]。在本研究中，两组患者均给予α受体阻滞剂治疗12周后的NIH-CPSI评分较治疗前有显著下降，患者主观疼痛症状均有明显好转，尿流动力学指标明显改善，差异均有统计学意义，与相关研究结果一致[16-17]。但目前尚有部分学者认为单独使用α受体阻滞剂效果欠佳，尤其在排尿症状及生活质量的改善方面[18]。Ruggieri等[19]认为α受体阻滞剂联合M受体拮抗剂对改善前列腺炎的排尿症状更有效，两药联合可同时阻断前列腺的α受体和M受体，松弛前列腺平滑肌，从而减少前列腺导管内反流；α受体还可作用于盆底交感神经，缓解尿道疼痛症状，而M受体拮抗剂可通过与膀胱逼尿肌的M受体结合，解除逼尿肌痉挛，缓解尿频、尿急症状，改善生活质量。本研究观察组采用坦索罗辛与托特罗定联合治疗CP/CPPS，可明显改善排尿症状、提高生活质量，用药依从性亦优于单独使用坦索罗辛进行治疗的对照组，该结果表明联合用药对患者生活质量的改善、用药依从性的影响更大。

在本研究中采用α受体阻滞剂联合M受体拮抗剂治疗CP/CPPS的研究证实：联合用药能显著改善患者的排尿症状，减轻排尿时的疼痛症状，提高生活质量，而单独使用α受体阻滞剂对患者的排尿症状及生活质量改善均不明显，差异无统计学意义($P>0.05$)，但其疼痛症状能获得较大的缓解，治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。尿流动力学检查提示治疗前后比较，观察组的最大尿流率及平均尿流率较对照组改善更为明显($P<0.01$)。ESP的常规检查，经治疗后观察组ESP中的WBC数目与对照组比较具有统计学差异($P<0.01$)。此外，观察组患者的用药依从性也明显高于对照组，这可能与联合用药明显改善患者排尿症状，提高生活质量有关。本研究再次证实了联合用药的疗效优于单独使用α受体阻滞剂，尤其在排尿症状的改善方面更为显著，而排尿症状的困扰又直接影响患者的生活质量，且与患者的用药依从性呈正相关。但基于研究时间的有限，本研究并未对联合用药的长期效果进行相关研究，尚需进一步的观察。

综上，α受体阻滞剂联合M受体拮抗剂能显著改善患者的排尿症状、尿流动力学指标，减轻患者疼痛症状以及降低ESP中的WBC数目，进而提高患者的生活质量，值得临床医师关注。

参考文献:

[1] Rees J, Abrahams M, Doble A, et al. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline[J]. BJU Int, 2015, 116(4): 509-25.

[2] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2005.

[3] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南: 2014版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 449-56.

[4] 李健生. 坦索罗辛联合托特罗定改善老年男性帕金森病患者下尿路症状效果观察[J]. 山东医药, 2016, 12(4): 75-6.

[5] 戴继灿. 介绍美国国立卫生研究院慢性前列腺炎症状积分指数(NIH-CPSI)[J]. 中国男科学杂志, 2000, 14(1): 62-4.

[6] Luzzi GA. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain in men: aetiology, diagnosis and management[J]. J Europ Acad Dermat Vener, 2002, 16(3): 253-6.

[7] 邓春华, 梁 宏, 梅 骅. 前列腺内尿液返流在慢性前列腺炎发病中的作用[J]. 中华泌尿外科杂志, 1998, 19(6): 288-9.

[8] Nickel JC, Downey J, Pontari MA, et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis)[J]. BJU Int, 2004, 93(7): 991-5.

[9] Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial[J]. J Urol, 2003, 169(2): 592-6.

[10] Nickel JC, Downey J, Johnston B, et al. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic

pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial[J]. J Urol, 2001, 165(5): 1539-44.
[11]Ishigooka M, Nakada T, Hashimoto T, et al. Spinal substance P immunoreactivity is enhanced by acute chemical stimulation of the rat prostate[J]. Urology, 2002, 59(1): 139-44.
[12]秦国东, 肖明朝, 周远大, 等. 坦索罗辛对大鼠细菌性前列腺炎组织中左氧氟沙星药动学的影响[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(1): 78-82.
[13]姚 斌, 范晓萍, 邵四海. 坦索罗辛, 左氧氟沙星单用与联用治疗Ⅲ型前列腺炎的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 35(12): 1624-6.
[14]Chen Y, Wu X, Liu J, et al. Effects of a 6-month course of tamsulosin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized trial[J]. World J Urol, 2011, 29(3): 381-5.
[15]许晓艳, 刘利维, 韩瑞发. 前列舒通联合α受体阻滞剂治疗慢性前列腺炎的疗效观察[J].中国中西医结合外科杂志,2014,9(1):55-7.
[16]马 强, 陈 卓, 贾国金, 等. 联合药物治疗慢性前列腺炎的疗效分析: 附253例报告[J]. 中国临床医学, 2015, 18(5): 631-2.
[17]桂金勇, 童宏华, 杨巧英, 等. 索利那新联合坦索罗辛治疗Ⅲ型前列腺炎的临床效果分析[J]. 赣南医学院学报, 2015, 17(1): 116-7.
[18]孙祥宙, 刘贵华, 高 勇, 等. 盐酸特拉唑嗪联合酒石酸托特罗定治疗Ⅲ型前列腺炎40例[J]. 广东医学, 2008, 29(10): 1611-3.
[19]Ruggieri MR, Braverman AS, Pontari MA. Combined use of alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction[J]. J Urol, 2005, 174(5): 1743-8.

(上接第169页)

[11]Heinemann L, Lodwig V, Freckmann G. Accuracy in blood glucose measurement: what will a tightening of requirements yield?[J]. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(2): 435-43.
[12]Krinsley J, Bochicchio K, Calentine C, et al. Glucose measurement of intensive care unit patient plasma samples using a fixed-wavelength mid-infrared spectroscopy system[J]. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(2): 294-301.
[13]Nerhus K, Rustad P, Sandberg S. Effect of ambient temperature on analytical performance of self-monitoring blood glucose systems[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(9): 883-92.
[14]Fahy BG, Coursin DB. Critical glucose control: the devil is in the details[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(4): 394-7.
[15]Bénéteau-Burnat B, Bocque MC, Lorin A, et al. Evaluation of the blood gas analyzer Gem PREMIER 3000[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(1): 96-101.
[16]庞双艳, 许 航, 张万江, 等. ICU危重患者两种血糖检测结果可靠性的比较[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(4): 115-8.
[17]虞竹溪, 顾 勤, 刘 宁, 等. 危重患者持续静静脉血液滤过时血糖监测的影响因素研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(1): 85-7.
[18]Karon BS, Griesmann L, Scott R, et al. Evaluation of the impact of hematocrit and other interference on the accuracy of hospital-based glucose meters[J]. Diabetes Technol Ther, 2008, 10(2): 111-20.
[19]Malone B. Blood glucose meters: is FDA ready to tighten up accuracy standards[EB/OL]. Clinic Laborat News, 2010, 36(5): 67-70.
[20]Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2012, 40(12): 3251-76.